

特許権証明書補充 完

特許権主 領	
イタリア 14 1972 年 11 月 7 日 第	号
14 197 年 月 日 第	号
14 197 年 月 日 第	号



貳千円
(2,000円)

特 許 願 (特許法第38条ただし書
の規定による特許出願)

昭和 48 年 11 月 6 日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発 明 の 名 称
置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体または塩の製法
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発 明 者

住 所 イタリア国ミラノ・ヴィアレ・テオドリコ 18/2

氏 名 フランチェスコ・ロウリア (ほか4名)

4. 特許出願人

住 所 イタリア国ミラノ・ヴィア・カルロ・インボナチ 24

名 称 カルロ・エルバ・ソシエタ・ベル・アジョーニ

代表者 ギドナルド・サヴィオフチ

国 籍 イタリア国

5. 代 理 人 〒100

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号

新東京ビルディング 電話 (216) 5031-5 番

氏 名 (0017) 弁護士 ローランド・ゾンテル木フ

(ほか1名)

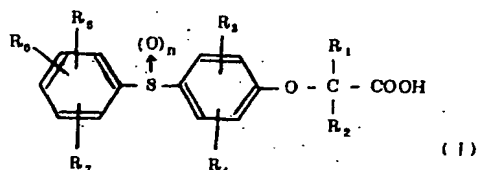
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体または塩の製法

2. 特許請求の範囲

(1) 式 (I)



〔式中 R_1 及び R_2 は同一又は異なるものであつてよく、水素、低級アルキル基又は非置換の又はハロゲン、低級アルキル又はトリフルオルメチル基で置換されたフェニル基を表わし、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は同一又は異なるものであつてよく、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、非置換の又はモノ-又はジ-低級アルキル置換アミノ、

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-18432

③ 公開日 昭50.(1975) 2. 26

② 特願昭 48-124865

② 出願日 昭48.(1973) 11. 6

審査請求 有 (全16頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

6656 43

7043 44

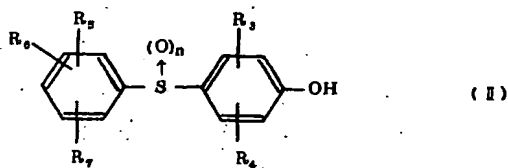
7043 44

16 C47

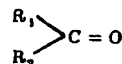
30 B0

30 B4

アシルアミノ、トリフルオルメチル又はベンタフルオルエチル基を表わし、 n は 0、1 又は 2 である) の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造するため、
式 (II) :



〔式中ヒドロキシ基は遊離しているか又は造塩されており、式中 n 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記のものを表わす) の化合物を式 :

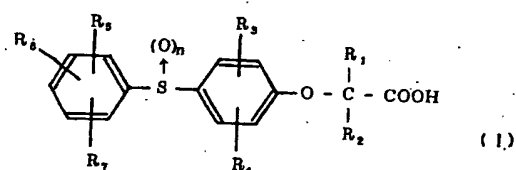


〔式中 R_1 及び R_2 は同一又は異なるものであつてよく、低級アルキル基を表わす) の化合物及び式 :



〔式中Xはハロゲン原子を表わす〕の化合物と反応させて、式中のR₁とR₂が低級アルキル基である(1)式の化合物を生ぜしめ、所望の場合は、式中のR₁とR₂が低級アルキル基である(1)式の遊離酸又はそのスルホキシド又はスルホンを官能性誘導体又はその塩に変じることとを特徴とする、置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体又は塩の製法。

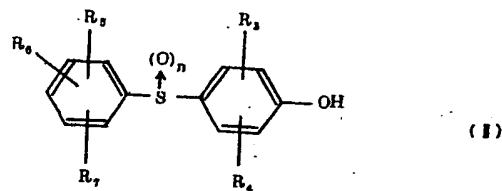
(2) 式(1)



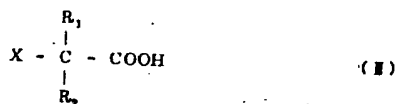
〔式中R₁及びR₂は同一又は異なるものであつてよく、水素、低級アルキル基又は非置換の又はハロゲン、低級アルキル又はトリフルオルメチル基で置換されたフェニル基を表わし、R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は同一又は異なるものであつてよく、水素、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、非置換の又はモノ-又はジ-低級アルキル置換アミノ、アシルアミノ、トリフルオルメチル又はペンタフルオルエチル基を表わし、nは0、1又は2である〕の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造するため、

特開昭50-18432(2)
なるものであつてよく、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、非置換の又はモノ-又はジ-低級アルキル置換アミノ、アシルアミノ、トリフルオルメチル又はペンタフルオルエチル基を表わし、nは0、1又は2である〕の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造するため、

式(II)：



〔式中ヒドロキシ基は遊離しているか又は塩化されており、式中n、R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は前記のものを表わす〕の化合物を式(II)：



〔式中Xはハロゲン原子を表わし、R₁とR₂の各々は同一又は異なるものであつてよく、水素原子、又は低級アルキル基又は前記のように置換されていてよいフェニル基を表わす〕の化合物又はその官能性誘導体又は塩と反応させて、(1)式の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造し、所望の場合は、公知方法で(1)式の化合物、その官能性誘導体又は塩を他の(II)式の化合物に、又は、その官能性誘導体又は塩に変じ、かつ場合により、異性体の混合物を個々の異性体に分割することを特徴とする置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体又は塩の製法。

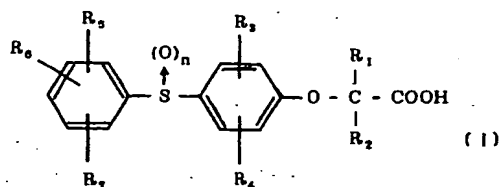
3 発明の詳細な説明

本発明は、置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体及び塩の製法に関する。

る。最近脂肪減少作用を有する物質に関する研究が、実質的に改革されていない良好な薬物学的作用を有する化合物の製法をもたらししているが、この薬剤の表は、脂肪過多血症(Hyperlipidaemia)の予防又は治療を示している。ニコチン酸、D-チロキシ、コレステラミン及びクロファイブレート(clofibrate)は、これら物質の適用に伴なり負の要因例えば、必要な高い投与量及び不十分な胃腸内認容性をさけることはできないとしても、今日なおこの種の疾病のために選択される化合物である。更に、多コレステロール作用は、屢々、トリグリセリド過多作用より多く行なわれるが、この選択は、科学的根拠によつて有効に支持されてはいない。

ところで、ある種の新規化合物は、脂肪過多血症の治療上かなりの進歩性を示し、ここでこれらは、前記の欠点を有せず、良好な脂肪減少作用、特にトリグリセリド減少作用を有することを発見した。

本発明により、(1)式：



〔式中 R_1 と R_2 の各々は同一又は異なるものであつてよく、水素原子、低級アルキル基又は非置換の又はハロゲン、低級アルキル又はトリフルオルメチル基で置換されたフェニル基を表わし、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は同一又は異なるものであつてよく、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、非置換の又はモノ-又はジ-低級アルキル置換されたアミノ、アシルアミノ、トリフルオルメチル又はペンタフルオルエチル基を表わし、 n は 0、1 又は 2 である〕の化合物又はその官能性誘導体又は塩が得られる。

脂肪族アシルであるのが有利である。官能性誘導体の例は、次のものである：(1)式の酸のエステル例えば $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル又はアルケニルエステル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル-低級アルキル、シクロアルケニル-低級アルキル又はアザシクロアルキル例えば N -低級アルキル置換アザシクロアルキルエステル(ここで脂環式基は 3~7 環員を有する)、アリール、又はアリール-低級アルキルエステル(ここで芳香族基は有利にフェニル基である)、場合により置換された(例えば 1 個以上のアルキル又はアルコキシ基で)か、又は遊離の又はエーテル化されたヒドロキシ-低級アルキルエステル、例えば低級アルコキシ-低級アルキル又はシクロアルコキシ-低級アルキルエステル又は 1-アミノ-低級アルキルエステル(ここで 1-アミノ基は例えばジ-低級アルキルアミノ基例えばジメチルアミノ及びジエチルアミノ基、環状アルキレンアミノ例例えばピロリジノ又はピペリジノ基及びモノアザ

特開昭50-18432(3)

本発明の化合物の前記定義は、すべての可能な異性体及びそれらの混合物を包含する。

アルキル基及びアルコキシ基は分枝したか又は直鎖のアルキル及びアルコキシ基であつてよい。有機残基、原子団又は化合物に付いている前記及び以後に記載の「低級」なる語は、最高 7 個特に 4 個までの炭素原子を有する有機残基、又は化合物を意味する。

例えば好適な低級アルキル基には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル、1-ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、イソヘキシル、 n -ヘプチル及びイソヘプチル基が包含される。

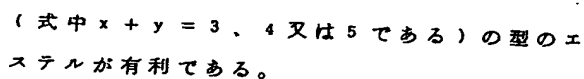
好適なアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 s -ブトキシ、1-ブトキシ基が包含される。

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び (又は) R_7 がアシルアミノ基を表わす場合に、アシル基は $C_1 \sim C_8$ の

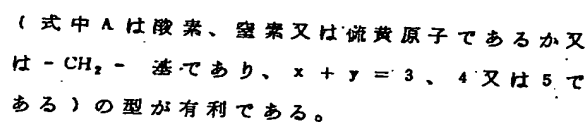
-、モノオキサ-及びモノチア-シクロアルキレンアミノ基、例えばピペラジノ及び 4-低級アルキル-ピペラジノ基例えば 4-メチル-ピペラジノ及び 4-エチル-ピペラジノ、モルホリノ及びチオモルホリノ基である)。

更に(1)式の酸の有利な官能性誘導体の例は、場合により置換されたアミド例えばモノ-又はジ-低級アルキル-アミド、遊離の又はエーテル化されたヒドロキシ-モノ-又はジ-低級アルキル-アミド、環状アルキレン-アミド又はモノオキサ-、モノアザ-又はモノチア-環状アルキレン-アミド、アリールアミド又はアリール-低級アルキル-アミド(ここで有利な芳香族基は、場合により 1 個以上のアルキル又は低級アルコキシ基で置換されているフェニル基である)である。

(1)式の酸の官能性誘導体がアザシクロアルキルエステルである場合には、次式：



(1) 式の酸の官能性誘導体が環状のアルキレン-アミド又はモノオキサ-、モノアザ-又はモノチア-環状アルキレン-アミドである場合、次式：



特に有利な化合物は、式中の R_2 、 R_4 、 R_5 及び R_7 の各々が水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、有利に塩素であり、 n が 0 又は 1 であり、 R_1 が水素原子又は低級アルキル基特にメチル基であり、 R_2 が低級アルキル基特にメチル又

包含される。

本発明の詳細な化合物例は次のとおりである

： α -〔p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-
-フェノキシ〕- α -メチル-プロピオン酸エ
チル、 α -〔p-(4-ヒドロキシフェニルチ
オ)-フェノキシ〕-プロピオン酸エチル、 α -
〔p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェ
ノキシ〕-酢酸エチル、 α -〔p-(4-ヒ
ドロキシフェニルチオ)-フェノキシ〕- α -
メチル-プロピオン酸、 α -〔p-(4-ヒド
ロキシ-2-メチルフェニルチオ)-m-メチ
ル-フェノキシ〕- α -メチル-プロピオン酸
、 α -〔p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-
-フェノキシ〕- α -メチル-プロピオン酸ブ
チル、 α -〔p-(4-ヒドロキシ-2-メチ
ルフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ〕
- α -メチル-プロピオン酸エチル、 α -〔p-
-(4-クロルフェニルチオ)-m-メチル-
フェノキシ〕-プロピオン酸、 α -〔p-(4-
-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ〕-

特開昭50-18432(4)

はエテルである(1)式のもの、同様にそのC₁ ~ C₁₂ - アルキルエステル、ヒドロキシ - 低級アルキルエステル、低級アルコキシ - 低級アルキルエステル、アミド、モノ - 又はジ - 低級アルキルアミド、ヒドロキシ - モノ - 又はジ - 低級アルキルアミド又は薬物学的に認容性の塩である。特に好適なエステルは、C₁ ~ C₁₂ の脂肪族アルコールとのもの特にメチル、エテル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - オクチル及びn - ドデシルエステルである。

アミドがモノ-又はジ-低級アルキルアミド又はヒドロキシモノ-又はジ-低級アルキルアミドである場合は、低級アルキル基は、メチル又はエチルが有利である。

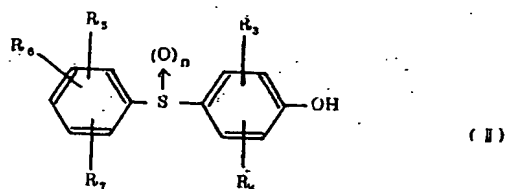
(1) 式の化合物の好適な塩には、例えばアンモニウム及び金属例えばナトリウム、カリウム塩及びカルシウム塩、同様に適当なアミンとの塩及び塩基性基例えばアミノ基を有する(1)式の化合物と薬物学的に認容性の酸との塩も

α - メチル - プロピオン酸エチル, スルホキシ
ド、α - [p - (4 - ヒドロキシフェニルチオ
) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸
エチル, 5, 8 - ジオキシド、α - [p - (4 -
ニトロフェニルチオ) - m - メチル - フェノ
キシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル、α
- [p - (4 - ニトロフェニルチオ) - フェノ
キシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル、α
- [p - (2 - ニトロフェニルチオ) - フェノ
キシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル、α
- [p - (4 - アミノフェニルチオ) - m - メ
チル - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン
酸エチル、α - [p - (フェニルチオ) - フェ
ノキシ] - α - メチル - プロピオン酸、α - [p -
(フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メ
チル - プロピオン酸エチル、α - [p - (4 -
クロルフェニルチオ) - フェノキシ] - α - メ
チル - プロピオン酸エチル、α - [p - (4 -
クロルフェニルチオ) - フェノキシ] - プロピ
オン酸エチル、α - [p - (4 - メトキシフェ

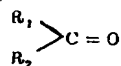
ニルチオ)-フエノキシ]- α -メチル-プロ
ピオン酸エチル、N-2-ヒドロキシエチル、
 α -[p-(4-ヒドロキシフエニルチオ)-
フエノキシ]- α -メチル-プロピオンアミド

本発明の化合物は次の方法で製造できる：

(a) (I) 式：



〔式中ヒドロキシ基は、遊離しているか又は
造塩されており、n、R₃、R₄、R₅、R₆及び
R₇は前記のものを表わす〕の化合物を式：



〔式中R₁及びR₂は同一又は異なるものであ
つてよく、低級アルキル基である〕の化合物

はその官能性誘導体又は塩を公知方法で他の
(I) 式の化合物又はその官能性誘導体又は
塩に変じ、かつ所望の場合には異性体混合物
を個々の異性体に分割する。

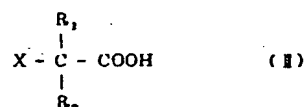
(II) 式の化合物と式： $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} > C=O$ の化合物及
び式： CHX_3 の化合物との反応は、有利にアル
カリ例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属
の水酸化物の存在下に、還流温度でかつハロホル
ム（これはクロロホルム又はブロムホルムが
有利である）を脂肪族ケトン中の(I) 式の化
合物の溶液に徐々に添加し、次いで混合物を還
流温度で特に3～8時間保持することにより有
利に実施される。遊離ヒドロキシ基を有する(I
) 式の化合物と(II) 式の化合物又はその官
能性誘導体例えばそのエステル、アミド又は塩
との反応は、ハロゲン化水素酸を除くことので
きる試薬例えばアルカリ金属の水酸化物又は炭
酸塩の存在で実施される。

(III) 式の化合物は、塩、例えばアルカリヒド
リド又はアルカリアルコレートとの反応で得ら

特開昭50-18432(5)

及び式： CHX_3 （ここでXはハロゲン原子で
ある）の化合物と反応させて、式中のR₁及び
R₂が低級アルキル基である(I) 式の化合
物とし、所望により式中のR₁及びR₂が低級
アルキル基である(I) 式の遊離酸又はその
スルホキシド又はスルホンとその官能性誘導
体又は塩に変じるか、

(b) 式中のヒドロキシ基が遊離しているか又は
造塩されている(II) 式の化合物を、(III)
式：



〔式中Xは前記のものを表わし、R₁とR₂の
各々は同一又は異なるものでよく、水素原子
又は低級アルキル基又は前記のように置換さ
れていてもよいフエニル基を表わす〕の化合
物又はその官能性誘導体又は塩と反応させて
(I) 式の化合物又はその官能性誘導体又は
塩とし、所望に応じて、(I) 式の化合物又

れるアルカリ塩として反応させることもできる
。

(III) 式の化合物の官能性誘導体がニトリル
である場合は、遊離カルボキシ基を有する(I
) 式の化合物は、反応生成物を例えば濃酸水溶
液又はアルカリ例えばアルカリ金属水酸化物で
の処理で加水分解することにより得られる。

他の(III) 式の化合物の官能性誘導体は例え
ば酸無水物又は酸ハロゲン化物であつてよい。

この場合も、反応生成物は、有機化学に慣用
の方法で、例えば、アルコール同様にアンモニ
ア又はアミンでの処理又は加水分解により、容
易に(I) 式の化合物又はその官能性誘導体に
変じられうる。(I) 式の化合物は、自体公知
の方法で他のものに変じられうる。

従つて、式中のnが0である(I) 式の化合
物又はその官能性誘導体又は塩は、H₂O₂ 又は
過酸（これらはその場で製造できる）での処理
によりスルホキシドに変えられうる。有利な過
酸は、過酢酸、m-クロル-過安息香酸及び過

マレイン酸である。

式中の n が 0 又は 1 である (1) 式の化合物又は官能性誘導体又はその塩は、過剰の H_2O_2 で処理してスルホン ($n = 2$) に変じることができる。

遊離酸は、エステル化剤例えば強酸例えば塩酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸又は p -トルエンスルホン酸、同様にジシクロヘキシルカルボジイミド又はジアゾ化合物の存在で、アルコールを用いてエステル化することができる。

エステルは、適当な塩基例えばアルカリ金属水酸化物水溶液で処理することにより加水分解して遊離酸にするか又は、酸又はアルカリ例えば鉍酸又は複合重金属の酸同様にアルカリ金属炭酸塩又はアルコレートの存在でアルコールを用いてエステル交換して他のエステルにすることができる。エステルは、アンモニア又は適当なアミンでの処理によりアミドに変じることができる。

アミドは酸性又はアルカリ性条件下に、例え

させることができ、こうして、2級又は3級アミノ基、同様にアシル化されたアミノ基を有する化合物に変じられる。

亜硝酸での処理の際に、遊離アミノ基を有する化合物はジアゾニウム塩を形成し、これは、サントマイヤー反応で、例えば高めた温度で、ハロゲン化銅-(II)又はシアン化銅-(I)及び低級アルカノールでの、中性又は弱酸性又はアルカリ性条件下での処理により、相応するヒドロキシル、ハロゲン、シアノ又は低級アルコキシ化合物にそれぞれ変換することができる。

遊離酸は、自体公知の方法で、例えば当量の好適な塩形成剤例えばアンモニア、アミン又はアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、同炭酸塩又は同重炭酸塩との反応により塩に変じることができる。

この型のアンモニウム又は金属塩は、酸例えば塩酸、硫酸又は酢酸で所望 pH 値に達するまで処理することにより遊離酸に変じることができる。塩基性化合物は、無機又は有機の薬物学

特開 昭50-18432(6)

ば鉍酸水及び(又は)カルボン酸又はアルカリ金属水酸化物で処理して加水分解するか又は同様にアルコール分解させるか又はアミン変換することができる。

フェノール性ヒドロキシ基は、例えば適当な金属例えばアルカリ金属フェノレートを用い、強酸の反応性低級アルキルエステル例えば低級アルキルハライド又はジ-低級アルキルスルフェート同様にジアゾ化合物例えば低級ジアゾアルカンで処理することによりエーテル化することができる。

フェノールエーテルは例えば強酸又は酸性塩例えば臭化水素酸及び酢酸並びに塩酸ピリジンでの処理により分解されうる。ニトロ化合物中で、ニトロ基は触媒活性化された水素又は化学的還元剤(発生期の水素)で処理することにより還元することができる。

1級アミノ基を有する化合物は、アルコールの反応性エステル、同様に官能性誘導体例えばハロゲン化物例えば塩化物又は酸無水物と反応

的に縮合性の酸例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸又はコハク酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸との反応により酸付加塩に変じることができる。

生じる酸付加塩を塩基例えばアルカリ金属水酸化物での処理により遊離化合物に変じることができる。

異性体混合物は、自体公知の方法で、例えば分別蒸留又は結晶化及び(又は)クロマトグラフィにより個々の異性体に分割することができる。

ラセミ生成物は、例えばジアステレオ異性体塩の混合物の $d-\alpha$ -フェニルエチルアミン、 $d-\alpha$ -(1-ナフチル)エチルアミン又は1-シンコニジンを用いる分別結晶による分割、所望の場合には、塩からの遊離対掌体の遊離により光学対掌体に分割することができる。

出発物質は公知であるか又は、新規の場合には自体公知の方法で製造することができる。例えば、(II)式の化合物は市場で入手できるか又

は J. Am. Chem. Soc. 53 巻 3466 頁 (1931 年) に記載の方法で又は、J. Am. Chem. Soc. 56 巻 1978 頁 (1934 年) に記載の方法又は、Croat. Chem. Acta. 29 巻 277 頁 (1957 年) に記載の方法又は J. Am. Chem. Soc. 51 巻 1526 頁 (1929 年) に記載の方法で製造することができる。前記方法で得られる中間体又は出発物質を、最終物質を得るための記載方法により、相互に変換することもできる。

本発明の化合物は、高い脂肪減少作用殊にトリグリセリド減少作用を有する。

前記活性は次の実験条件下に立証された：化合物を種々の投与量で懸濁液又は溶液として 7 日間経口適用し、飼育した使用動物、幼若雄スプレグ・ダウレイラツテ (Sprague - Dawley male rats) を 8 日間目に殺し、血清中の脂肪濃度を測定し、肝臓重量を絶対値及び百分率値で測定した。

得られたデータを統計的に詳細にし、種々異

ナルセルロース、酢酸セルロースフタレート、ゼラチン、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、同様に他の無毒性で認容性の、製剤に用いられる物質を配合することができる。

この組成物は、経口適用に好適な形例えば錠剤及びカプセルの形であるのが有利である。

次に実施例につき、本発明を説明する：

例中に包含されている油状化合物のいくつかは、沸点で特性を示すことができない（これらは加熱時に分解する）が、気-液クロマトグラフィにより測定される保持時間で特性が示される。

次の化合物：

α - [p - (4 - ヒドロキシフェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル、 α - [p - (4 - ヒドロキシフェニルチオ - フェノキシ) - α - メチル - プロピオン酸ブチル、 α - [p - (2 - ニトロフェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸

特開昭50-184327)

なる化合物の特定作用を測定し、脂肪減少作用及び ED₅₀ 値としての肝肥大誘引作用で示した。結果を公知脂肪減少剤例えば同じ実験条件下でのクロフィブレート (Cilofibrate) を用いることにより得られたものと比較し、例えばクロフィブレートとの比較において、本発明の化合物のより顕著な脂肪減少作用が認められた。

肝肥大は特にトリグリセリド減少作用に関係すると考えられており、特に、トリグリセリド減少作用 / 肝肥大誘引作用の比で評価された治療指数を計算し、この関係のもとで、本発明の目的の化合物は、比較した標準化合物よりも良好であることが立証された。

本発明の化合物に、有利に薬物学的担体又は稀釈剤例えばゼラチンカプセル、微細結晶セルロース、ラクトン、天然ゴム、デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、セルロース誘導体例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メ

エチル、 α - [p - (フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル、 α - [p - (4 - メトキシフェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル、 α - [p - (4 - クロロフェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸エチル及び α - [p - (4 - クロロフェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸エチルの保持時間は、フラクトバプ・ガスクロマトグラフ・モード GI (Fractovap gas chromatograph mod. GI) を用い、次の気-液クロマトグラフィ実験条件で測定した：

カラム ガラス (長さ 2 m、内径 3 mm)

静止相 酸洗浄したサイラナイズド・ガス・クロム P (silyanized Gas Chrom. P) (100 ~ 120 メッシュ)

温度 カラム：220 ~ 260 °C、各例参照

注入器口及びデテクタ (P.I.D.) : 300 °C

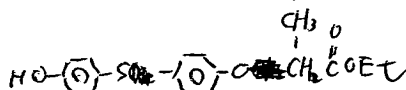
N₂流速 0 ml/min

前記実験条件でガスクロマトグラフィーに付す前に、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチルプロピオン酸エチル及び α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸ブチルを50℃で30分間N-O-ビス(トリメチルシリル)-アセタミドで処理することにより、トリメチルシリルエステルに変じ、引続きクロロホルム中で稀釈する。

α -[p-(4-アミノフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチルの保持時間をフラクトバプ・ガスクロマトグラフ・モードGB (Fractovap gaschromatograph mod. GB)を用い次のガスクロマトグラフィー実験条件で測定した：

カラム ガラス(長さ2m、内径3mm)

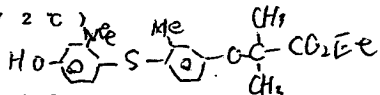
静止相 X-B 60、酸洗浄したサイナライズド・ガス・クロムP(10.0~12.0メツシュ)上1%



ラム温度250℃、保持時間4分48秒)、I.R. (毛細管膜) : ν_{OH} 3400 cm^{-1} 、 $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1} 、 ν_{C-O-C} 1270、1230、1170、1140 cm^{-1} 。

同じ方法を用いて、次の化合物が得られた：
 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]-プロピオン酸エチル(ベンゼンから結晶させた後の融点112~114℃)、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]-酢酸エチル(ベンゼンから結晶化の後の融点121~122℃)、 α -[p-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルチオ)-m-メチルフェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(リグロインから結晶後の融点70~72℃)。

例2



アセトン(24モル)中のチオ-ビス-フェノール(1モル)と水酸化ナトリウム(6.5モル)の混合物を還流させ、次いでクロロホルム(1モル)を、吸熱反応を調べながら、滴加す

特開昭50-18432(B)

温度 カラム 230℃

注入器口 300℃

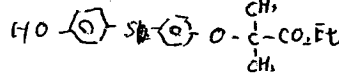
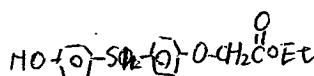
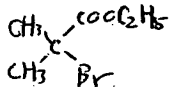
デテクタ(F.I.D) 320℃

N₂流速 50 ml/min

この例に報告されている油状化合物の構造は、その赤外線(I.R.)スペクトルにより確認した。

例1

チオ-ビス-フェノール(20g)を無水DMF(200ml)中に溶かし、NaH 50%(4.4g)を攪拌下に少量宛加える。30分間攪拌の後に、 α -ブロム-イソ酪酸エチル(17.9g)を室温で滴加する。155℃で2時間攪拌の後に混合物を冷却し、濾過し、次いで溶剤を真空下に蒸発させる。残留生成物を酸性にした水で取り、ベンゼンで抽出し、次いで、これをNaCl飽和水中で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。蒸発残分は α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(7.1g)である(カ



る。この添加の後に、混合物を5時間沸騰し続け、濾過し、アセトンを溜去し、残留生成物を水中に溶かし、塩酸で酸性にした後に、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチルプロピオン酸を分離する(収率=27%)、融点96~98℃(トルエンから結晶の後)。

同じ方法を用いて次の化合物を製造した： α -[p-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸(ベンゼンから結晶の後の融点140℃)、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -エチルプロピオン酸。

例3

α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチルプロピオン酸クロリド(4.7g)をオクタノール(47ml)中で数時間加熱し、次いで過剰のオクタノールを真空下に蒸発させ、残留生成物を精製すると、 α

-[p-4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸オクチル(2.1g)を生じる。

同じ方法を用いて、次の化合物が得られた：
 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸ドデシル。

例4

例2の方法で製造したか又は、例1で得たエチルエステルの鹼化により製造した α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸(2g)をブタノール(20ml)中に溶かし、濃塩酸(0.2ml)の存在で3分間沸点まで加熱し、次いで反応混合物を蒸発乾涸させ、残留油状物をエチルエステルで取り、5% NaHCO₃ 水溶液で、かつ最後に水で洗浄する。有機相をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、炭炭で漂白する。蒸発の残分は、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸ブチル(1.4

g)である(カラム温度260℃、保持時間6分13秒)；I.R.(CHCl₃)： ν OH 3400cm⁻¹、 ν C=O 1720cm⁻¹、 ν C-O-C 1270、1230、1170、1140cm⁻¹。

同じ方法を用いて、次の化合物を製造した：
 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]-プロピオン酸プロピル； α -[p-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニルチオ)-m-メチルフェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(リグロインから結晶の後の融点70~72℃)。

例5

アセトン(400ml)中の2,2'-ジ-1-ブチル-6,6'-ジメチル-4,4'-チオビス-フェノール(0.045モル)の溶液をK₂CO₃(0.045モル)の添加後に、激しい攪拌下に1.8時間沸騰し続ける。冷却後に α -ブロムプロピオン酸エチル(0.045モル)を滴加し、次いで混合物を再び攪拌し、再び60時間加熱還流させる。冷却及び濾過の後に、反応混合物を蒸発乾燥させ、エチルエーテルに取り、次い

で、これを水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下に蒸発除去させる。生成物(4.6g)を残留油状物から単離し、これを、エタノール中、KOHで鹼化した後に α -[p-(5-1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-メチルフェニルチオ)-o-(1-ブチル-o'-メチルフェノキシ)]-プロピオン酸(融点54~56℃)が得られる。

例6

氷酢酸(100ml)中の α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(4g)の溶液に、攪拌下に当量のH₂O₂(1.36ml)を加え、次いで混合物を室温で2.4時間攪拌し、引続き氷水中に注ぎ、こうして徐々に形成し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させた固体生成物は、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル、スルホキシド(2.3g)である(ベンゼン-リグロインから結晶させた後の融点99~101

℃)。

例7

DMF(400ml)中の4,4'-ジヒドロキシ-ジフェニルスルホン(37.6g)の溶液に、当量のNaH(50%) (7.2g)を攪拌下に少量宛加え、室温で1時間攪拌の後に、 α -ブロム-イソ酪酸エチル(24.6ml)を滴加し、次いで混合物を室温で20時間攪拌する。反応混合物を濾過し、溶剤を真空下に蒸発除去し、残留生成物をエチルエーテルで取り、水で洗浄し、次いで、エチルエーテルをNa₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させる。残留生成物を単離すると、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル、s,s-ジオキサイド(5.4g)(エタノールから結晶の後の融点153~155℃)が得られる。相応するスルファイドを過剰のH₂O₂で酸化すると、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル、s,s-ジオキシド

が得られた(エタノールから結晶の後の融点 152~154℃)。

例 8

無水ジメチルホルムアミド(150 ml)中の4-ヒドロキシ-2-メチル-4'-ニトロ-ジフェニルスルファイド(1.3 g)の溶液に、50% NaH(2.65 g)を攪拌下に室温で少量宛加える。30分後に、 α -ブロム- α -メチル-プロピオン酸エチル(1.17 g)を滴加し、混合物を2時間煮沸させる。冷却及び濾過の後に、溶液を蒸発乾燥させ、残留生成物をベンゼンに取り、次いで、8% NaOH、最後にNaCl飽和水で洗浄する。硫酸ナトリウム上での乾燥及び濾過の後に、溶剤を完全に蒸発させる。残留生成物を引続きイソプロピルエーテルから結晶させると、融点80~82℃の α -[p-(4-ニトロフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(融点80~82℃)2.8 gが得られる。

同じ方法を用いて次の化合物を製造した： α

ある(保持時間16分3秒)、I.R.(CHCl₃) : ν_{NH_2} 3420、3380 cm⁻¹、 $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm⁻¹、 $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1280、1170、1140 cm⁻¹。

例 10

例9で得た α -[p-(4-アミノフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(6 g)を無水酢酸(25 ml)中に溶かし、1時間水浴中に保持する。反応混合物を蒸発乾燥させると、油状残分が得られ、これを精製すると、 α -[p-(4-アセチルアミノフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(4.4 g)が得られる。

例 11

加熱還流されたアセトン(24 モル)中のp-フェニルチオール(1 モル)と水酸化ナトリウム(6.5 モル)との混合物に、発熱反応を調べながらクロロホルム(1 モル)を徐々に滴加する。この添加の後に、混合物を再び5時間沸

-[p-(4-ニトロフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(イソプロピルエーテルから結晶の後の融点52~53℃)、 α -[p-(2-ニトロフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(カラム温度26.0℃、保持時間6分13秒)；I.R.(CHCl₃) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740 cm⁻¹、 ν_{NO_2} 1515、1340 cm⁻¹、 $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1300、1180、1140 cm⁻¹。

例 9

エタノール(20 ml)中の α -[p-(4-ニトロフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸(1.0 g)の溶液を10%-パラジウム/活性炭触媒の存在で、パル装置(Parr apparatus)中で水素添加する。約2時間攪拌の後に、反応は迅速であり、反応混合物を2回濾過し、溶剤を蒸発させる。残留生成物は、 α -[p-(4-アミノフェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(0.5 g)で

濾させ、濾過し、アセトンを溜去し、残留生成物を水中に溶かし、塩酸で酸性にした後に、 α -[p-(フェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸が得られる(収率37%) (シクロヘキサンから結晶の後の融点98~100℃)。

この α -[p-(フェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸は、濃塩酸の存在で、無水エタノール中で2時間煮沸の後に、相応するエチルエステル(収率76%)が得られ、これは、次の例に記載の方法でも得ることができる(カラム温度：22.0℃、保持時間5分3.0秒)、I.R.(CHCl₃) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 cm⁻¹、 $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1280、1230、1180、1140 cm⁻¹。

例 12

無水DMF(100 ml)中の4-クロル-4'-ヒドロキシ-ジフェニルスルファイド(9.8 g)の溶液に、当量の50% NaH(2.0 g)を、攪拌下に25~35℃の温度で少量宛加える

。2時間撈拌の後に、当量の α -ブロム-イソ酪酸エチルを滴加し、次いで、室温で20時間反応を継続し、濾過の後に、溶剤を真空下に完全に蒸発させ、残分を酢酸エチルに取り、次いで、これをNaCl飽和水で洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、油状残分は α -[p-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(3g)である(カラム温度240℃、保持時間4分57秒)；I.R.(毛細管膜)：

$\nu_{C=O}$ 1740 cm^{-1} 、 ν_{C-O-C} 1280、1230、1180、1140 cm^{-1} 。

同じ方法を用いて、次の化合物を製造した：
 α -[p-(4-クロルフエニルチオ)-フェノキシ]-プロピオン酸エチル(カラム温度：240℃、保持時間5分17秒)、I.R.

(CHCl₃)： $\nu_{C=O}$ 1750 cm^{-1} 、 ν_{C-O-C} 1280、1240、1195、1130、1090 cm^{-1} ；

α -[p-(4-クロルフエニルチオ)-m-

分は α -[p-(4-メトキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル(1.5g)である(カラム温度240℃、保持時間6分27秒)、I.R.(CHCl₃)： $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1} 、 ν_{C-O-C} 1280、1230、1180、1140 cm^{-1} 、 ν_{-OCH_3} 1030 cm^{-1} 。

α -[p-(4-メトキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチルは、相応する4-ヒドロキシ誘導体のメチル化によつても製造された。

例14

α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸のエチルエステル(3.3g)をエタノールアミン(3ml)中で95~100℃で5時間加熱する。真空下に過剰のアミンを溜去させ、次いでエチルエーテルに取り、これを引続き洗浄し、蒸発させると、残留生成物は、N-2-ヒドロキシエチル、 α -[p-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピ

-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチル； α -[p-(4-クロルフエニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]-プロピオン酸エチル。

この後者化合物から、エタノール中のKOHでの鹼化及びベンゼンからの結晶化により、 α -[p-(4-クロルフエニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]-プロピオン酸(融点99℃)が得られた。

例13

α -[p-(4-フェノキシフェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオン酸エチルのカリウム塩の水溶液を製造し、かつ2℃に冷却し、次いで、硫酸ジメチル(2.0g)の滴加の間にこの温度を保持し、こうして得た白色懸濁物を2℃で1時間、かつ室温で2時間撈拌し、引続き水及び氷を加える。

クロロホルムで抽出の後に、これを引続き8% NaOH次いでNaCl飽和水で洗浄し、CaCl₂で乾燥させ、最後に、蒸発乾溜させると、油状残

ルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオンアミド(2.5g)(融点97~99℃)である。同じ方法により、次の化合物が得られた：
N-2-ヒドロキシエチル、 α -[p-(4-ヒドロキシ-3-メチル-フェニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]- α -メチル-プロピオンアミド、N-2-ヒドロキシエチル、 α -[p-(4-クロルフエニルチオ)-m-メチル-フェノキシ]-プロピオンアミド、N、N-ペンタメチレン、 α -[p-(4-ヒドロキシ-フェニルチオ)-フェノキシ]- α -メチル-プロピオンアミド。

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ
(ほか1名)

6. 添附書類の目録

- | | |
|-------------|-------|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| () 図面 | 通 |
| (2) 委任状 | 1 通 |
| (3) 優先権証明書 | 追 完 通 |
| () 出願審査請求書 | 通 |

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住所 イタリア国ミラノ・ヴィア・アステサニ 39
氏名 ビエル・ニコラ・フランカヴィラ
住所 イタリア国ウアレセ・ラヴェノ・ヴィア・ドン・レダエリ 33
氏名 ジノ・ベルトラ
住所 イタリア国ミラノ・ヴィア・メダルド・ロツソ 11
氏名 ロマノ・アンジエルチ
住所 イタリア国ミラノ・ヴィア・ヴィジエヴァノ 43
氏名 ビエル・パオロ・ロヴィンゾ

(2)

代 理 人

住 所 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
新東京ビルディング 電話(216)5031~5番
氏 名 (6181) 弁護士 矢野 敏 雄

6 補正の内容

- 1) 特許請求の範囲を別紙のように補正する:
- 2) 明細書7頁下から5行の「アミノ、」を「アミノ基、」と補正する。
- 3) 同8頁2行の「異性体」を「立体異性体」と補正する。
- 4) 同8頁15行の「アルコキシ基」を「低級アルコキシ基」と補正する。
- 5) 同11頁下から4行の「水素原子、ヒドロキシ基、」を「水素原子又はメチル基であり、4位にあるのが有利であるR₄は水素原子、ヒドロキシ基、」と補正する。
- 6) 同18頁13行の「アルコール同様に」を「アルコール、同様に」と補正する。
- 7) 同29頁末行の「吸熱反応」を「発熱反応」と補正する。
- 8) 同31頁14行の「3分間」を「30分間」と補正する。
- 9) 同33頁4行の「中、KOH」を「中のKOH」と補正する。

特開昭50-18432(12)

手 続 補 正 書 (自発)

昭和49年8月27日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和48年 特 許 願 第 124865 号

2. 発明の名称

置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体または塩の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 カルロ・エルバ・ソシエタ・ペル・アジオーニ

4. 代 理 人 〒100

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号

新東京ビルディング 電話(216)5031~5番

氏 名 (0017) 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ

5. 補正により増加する発明数 0

6. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲及び発明の詳細な説明の欄

特 許

10) 同34頁15行の「, s, s-ジオキサイド」を「, s, s-ジオキシド」と補正する。

11) 同36頁9行の「1300, 1180,」を「1300, 1240, 1180,」と補正する。

12) 同36頁13行の「-プロピオン酸」を「-プロピオン酸エチル」と補正する。

13) 同37頁3行の「1280, 1170,」を「1280, 1240, 1170,」と補正する。

14) 同37頁10行「油状残分」を「粘稠油状残分」と補正する。

15) 同37頁下から4行の「-フェニルチオール」を「-フェニルチオフエノール」と補正する。

16) 同42頁12行の後に次の記載を加入する:

「例 15

ナトリウム (0.9g; 0.039モル)

とエタノール(80 ml)を用いて製造したナトリウムエチレート溶液を、p-(4-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノール(9.6 g; 0.0356モル)をエタノール(80 ml)中に溶かした溶液に50℃で攪拌下に滴加し、2時間後にα-ブロム-エチルプロピオネート(7.35 g; 0.039モル-純度96%)を徐々に加えた。混合物を4時間還流させ、冷却し、濾過し、濾液を蒸発乾涸させ、エチルエーテルに取り、水で繰り返し、8%水酸化ナトリウムで、次で再度水で洗浄し、最後に乾燥させ濃縮させる。α-(p-(4-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸エチルよりなる油状残留生成物をアルコール性苛性カリ($\frac{N}{2}$)中で4時間還流させ、次いで蒸発乾涸させ、温水に取り、濾過し、冷却し、塩酸(23%)で酸性にし、ベンゼンから結晶させた後にα-(p-(4-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸(6.4 g; 融点154~156℃)

α-(p-(4-クロル-3-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸(ベンゼン/石油エーテルから結晶後の融点84-86℃);

α-(p-(3-クロル-4-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸(ベンゼン/石油エーテルから結晶後の融点100~102℃);

α-(p-(2-クロル-3-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸(ベンゼン/石油エーテルから結晶後の融点82~84℃);

α-(p-(4-クロル-3-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点80~84℃);

α-(p-(3-クロル-4-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点91~93℃);

が得られた。

同様な方法で次の化合物が得られた:

α-(p-(3-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸(シクロヘキサンから結晶後の融点98~101℃);
α-(p-(2-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ)-プロピオン酸(シクロヘキサンから結晶後の融点92~94℃);
α-(p-(4-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点115~118℃);

α-(p-(3-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点77~79℃);

α-(p-(2-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点60~62℃);

α-(p-(2-クロル-3-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点70~74℃);

α-(p-(4-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-m-クロル-フェノキシ)-プロピオン酸(ベンゼン/石油エーテルから結晶後の融点124~126℃);

α-(p-(3-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-m-クロル-フェノキシ)-プロピオン酸(石油エーテルから結晶後の融点112~115℃);

α-(p-(2-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-m-クロル-フェノキシ)-プロピオン酸(イソプロピルエーテルから結晶後の融点100~102℃);

α-(p-(4-トリフルオルメチル-フェニルチオ)-m-クロル-フェノキシ)-α-メチル-プロピオン酸(シクロヘキサンから結晶後の融点112~114℃);

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - クロル - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸 (シクロヘキサンから結晶後の融点 $127 \sim 130^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (2 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - クロル - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸 (シクロヘキサンから結晶後の融点 $99 \sim 101^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - メチル - フェノキシ] - プロピオン酸 (ベンゼン/リグロインから結晶後の融点 $142 \sim 143^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - メチル - フェノキシ] - プロピオン酸 (ベンゼン/リグロインから結晶後の融点 $109 \sim 112^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (2 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - メチル - フェノキシ] - プロピオン酸 (ベンゼン/リグロインから結晶後の融点 $109 \sim 111^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸スルホキシド (融点 $161 \sim 163^\circ\text{C}$) が得られた。

同様に操作して次の化合物が得られた :

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸、スルホキシド (ベンゼンから結晶後の融点 $124 \sim 127^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (2 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸、スルホキシド (酢酸エチルから結晶後の融点 $88 \sim 90^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸、スルホキシド (リグロインから結晶後の融点 $145 \sim 147^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸、スルホキシド (リグロインから結晶後の融点 $103 \sim 105^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - メチル - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸 (シクロヘキサンから結晶後の融点 $111 \sim 113^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - メチル - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸 (シクロヘキサンから結晶後の融点 $109 \sim 111^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (2 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - m - メチル - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸 (ベンゼン/石油エーテルから結晶後の融点 $121 \sim 123^\circ\text{C}$) 。

例 16

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸 (4.3g) を氷酢酸 (150ml) 中に溶かし、次いで 30% H_2O_2 (1.13ml) を室温で加えた。混合物を氷水中に注ぎ、こうして得た固体を水で洗浄し、ベンゼンから結晶させると、

α - [p - (2 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸、スルホキシド (リグロインから結晶後の融点 $94 \sim 96^\circ\text{C}$) 。

同じ方法で過剰量の H_2O_2 を用いて、相応するスルホン類が得られた :

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸、S, S - ジオキシド (プロパノールから結晶後の融点 $178 \sim 180^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - プロピオン酸、S, S - ジオキシド (イソプロピルアルコールから結晶後の融点 $100 \sim 103^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (4 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピオン酸、S, S - ジオキシド (ベンゼンから結晶後の融点 $148 \sim 152^\circ\text{C}$) ;

α - [p - (3 - トリフルオルメチル - フェニルチオ) - フェノキシ] - α - メチル - プロピ

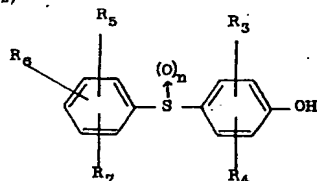
オン酸、S、S-ジオキソド（ベンゼンから結晶の後の融点90～92℃）。

例 17

p-(4-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノール（1モル）及び水酸化ナトリウム（6.5モル）をアセトン（24モル）中に溶かして得た混合物を還流し、次いでクロロホルム（1モル）を加熱反応を調べながら滴加した。この添加の後に、混合物を5時間沸騰させ、濾過し、アセトンを溜去させ残留生成物を水中に溶かし、塩酸で酸性にした後に、α-[p-(4-トリフルオルメチルフエニルチオ)-フェノキシ]-α-メチルプロピオン酸を分離した（石油エーテルから結晶の後の融点97～99℃）。

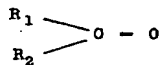
同様な方法により、例15に記載の他の2-メチルプロピオン酸誘導体を得られた。」

式(II)：



(II)

〔式中ヒドロキシ基は遊離しているか又は造塩されており、式中n、R3、R4、R5、R6及びR7は前記のものを表わす〕の化合物を式：



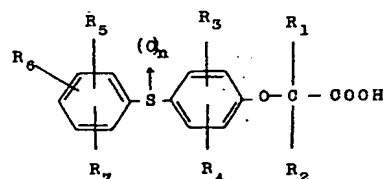
〔式中R1及びR2は同一又は異なるものであつてよく、低級アルキル基を表わす〕の化合物及び式：



〔式中Xはハロゲン原子を表わす〕の化合物と反応させて、式中のR1とR2が低級アルキル基である(I)式の化合物を生ぜしめ、所望の場合は、式中のR1とR2が低級アルキル基である(I)式の遊

2. 特許請求の範囲

(I) 式(I)

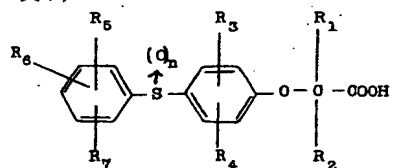


(I)

〔式中R1及びR2は同一又は異なるものであつてよく、水素、低級アルキル基又は非置換の又はハロゲン、低級アルキル又はトリフルオルメチル基で置換されたフェニル基を表わし、R3、R4、R5、R6及びR7は同一又は異なるものであつてよく、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、非置換の又はモノ-又はジ-低級アルキル置換アミノ基、アシルアミノ、トリフルオルメチル又はペンタフルオルエチル基を表わし、nは0、1又は2である〕の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造するため、

離酸又はそのスルホキソド又はスルホンに官能性誘導体又はその塩に変じることとを特徴とする、置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体又は塩の製法。

(2) 式(I)

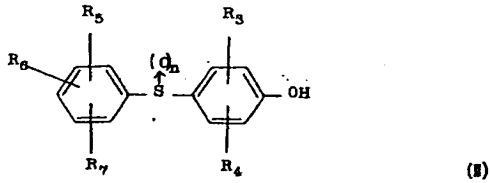


(I)

〔式中R1及びR2は同一又は異なるものであつてよく、水素、低級アルキル基又は非置換の又はハロゲン、低級アルキル又はトリフルオルメチル基で置換されたフェニル基を表わし、R3、R4、R5、R6及びR7は同一又は異なるものであつてよく、水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、非置換の又はモノ-又はジ-低級アルキル置換アミノ基、アシルアミノ、トリフル

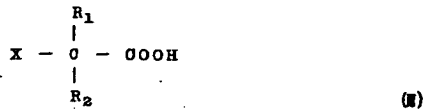
オルメチル又はペンタフルオルエチル基を表わし、 n は0、1又は2である)の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造するため、

式(II)：



〔式中ヒドロキシ基は遊離しているか又は造塩されており、式中 n 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は前記のものを表わす〕の化合物を式

(III)：



〔式中 X はハロゲン原子を表わし、 R_1 と R_2 の各々は同一又は異なるものであつてよく、水素原子、又は低級アルキル基又は前記のように置換されていよいフェニル基を表わす〕の化合物

(抄訳)

商 工 省
発明特許意匠商標中央事務局

工業発明特許願第 3/342-A/72 号関係書類の写本の真正なることの証明書

ここに添付した書類は本工業発明特許の最初の提出書類の正確な写本である。

ローマ 1973 年 12 月 11 日

事務局長 ドクトル ア・ローザ(署名)

ミラノ商工・中小企業省
発明特許・意匠・商標局

工業発明特許出願の謄本

出 願 日 1972 年 11 月 7 日 10 時 12 分

出 願 人 ミラノ
カルロ・エルバ・ソシエタ・ペル・アジオーニ

発明の名称
脂肪過剰血症能も有する α -リルチ生誘導体及び
その調製法
上記事項は原本と相違ないことを証明する。

特許局局长 代理 某 (署名)

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ

特開昭50-18432(16)

又はその官能性誘導体又は塩と反応させて、(I)式の化合物又はその官能性誘導体又は塩を製造し、所望の場合は、公知方法で(I)式の化合物、その官能性誘導体又は塩を他の(I)式の化合物に、又は、その官能性誘導体又は塩に変じ、かつ場合により、異性体の混合物を個々の異性体に分割することを特徴とする置換フェノキシ-アルカン-カルボン酸、その官能性誘導体又は塩の製法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)